

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/074034 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/28, 9/00

(72) Erfinder; und

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02328

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAAß, Peter  
[DE/DE]; Toni-Schmid Str. 11A, 81825 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. März 2003 (06.03.2003)

(74) Anwälte: BEST, Michael usw.; LEDERER & KELLER,  
Prinzregentenstrasse 16, 80538 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 09 979.0 7. März 2002 (07.03.2002) DE

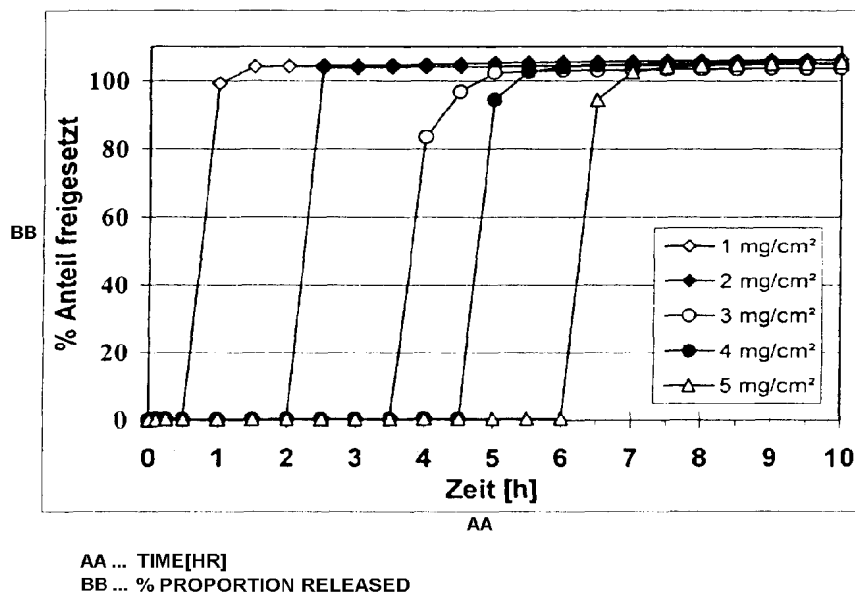
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): RATIOPHARM GMBH [DE/DE]; 89070 Ulm  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MEDICAMENTS CONTAINING ACTIVE INGREDIENTS WHICH LOWER THE LEVEL OF CHOLESTEROL  
WITH TIME-DELAYED ACTIVE INGREDIENT RELEASE

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL MIT CHOLESTEROLSPIEGEL-SENKENDEN WIRKSTOFFEN MIT ZEITVERZÖGER-  
TER WIRKSTOFFFREISETZUNG



(57) Abstract: The invention relates a medicament containing at least one active ingredient which lowers the level of cholesterol in the blood. Said medicament is characterised in that it contains an agent which makes available a releasing characteristic for the active ingredient, whereby the active ingredient is released according to at least two different release speeds, i.e. within a first period of time at a first release speed and within a subsequent second period of time at a second release speed which is higher than the first release speed. The second period of time begins 2 - 12 hours after the administration of the medicament.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



**(84) Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

---

**(57) Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel mit zumindest einem Wirkstoff, der den Cholesterolspiegel im Blut senkt, dadurch gekennzeichnet, daß es Mittel aufweist, die eine Freisetzungsscharakteristik für den Wirkstoff zur Verfügung stellen, bei der der Wirkstoff mit zumindest zwei unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten freigesetzt wird, und zwar in einem ersten Zeitraum mit einer ersten Freisetzungsgeschwindigkeit und in einem darauf folgenden zweiten Zeitraum mit einer zweiten Freisetzungsgeschwindigkeit, die höher ist als die erste Freisetzungsgeschwindigkeit, wobei der zweite Zeitraum 2 bis 12 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels beginnt.

---

**Arzneimittel mit Cholesterolspiegel-senkenden Wirkstoffen mit zeitverzögerter  
Wirkstofffreisetzung**

---

Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, der (die) den Cholesterolspiegel im Blut senkt (senken), insbesondere einen oder mehrere HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, bzw. ein oder mehrere Arzneistoffe der Klasse der Statine. Andere geeignete Wirkstoffe sind z.B. Fibrate. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel setzen den Wirkstoff zeitverzögert frei, das heißt es erfolgt zunächst über einen Zeitraum keine oder nur eine geringe Freisetzung und nach diesem Zeitraum eine möglichst schnelle Freisetzung des Wirkstoffs.

Den Cholesterolspiegel im Blut senkende Arzneistoffe und Arzneimittel, die diese enthalten, sind im Stand der Technik bekannt. Insbesondere HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren verringern den Plasmacholesterolspiegel durch Hemmung der Cholesterol-Biosynthese, die hauptsächlich in der Leber stattfindet, und werden deshalb bei Patienten mit erhöhtem Cholesterolspiegel eingesetzt. Allerdings sind HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, wozu Arzneistoffe wie Fluvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Lovastatin, Nisvastatin, Dolvastatin, Bervastatin und Rosuvastatin sowie weitere Statine gehören, nicht nebenwirkungsfrei und werden nicht von allen Patienten gut vertragen. Dies gilt auch für

andere den Cholesterolspiegel im Blut senkende Arzneistoffe. Insbesondere bei höheren Dosierungen, die zu hohen Spitzenplasmawerten des Wirkstoffs führen, kann es zu deutlichen Nebenwirkungen kommen, die in einschlägiger Literatur ausführlich beschrieben werden.

Zur Verringerung der Nebenwirkung wurden im Stand der Technik Retardformen vorgeschlagen. Beispielsweise offenbart die EP-A 465 096 Arzneimittel, die den HMG-CoA-Reduktaseinhibitor gleichmäßig hinhaltend freisetzen ("sustained release"), das heißt die Wirkstofffreisetzung beginnt möglichst unmittelbar nach Verabreichung des Medikaments mit im wesentlichen konstanter ("sustained release") oder leicht abnehmender (hinhaltende Freisetzung, "prolonged release") Geschwindigkeit über einen Zeitraum von mehreren Stunden. Dies führt dazu, daß sich ein im wesentlichen konstanter, nicht zu hoher Wirkstoffspiegel beim Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg einstellt. Hierdurch können die Wirksamkeit und Wirkdauer verlängert werden und somit die Cholesterolkonzentration zu einem höheren Ausmaß gesenkt werden.

Ähnliche Formulierungen sind aus der WO 00/21525 bekannt.

In der Praxis hat sich aber gezeigt, daß diese Arzneimittel, wie sie aus der WO 00/21525 oder der EP-A 465 096 im Prinzip bekannt sind, noch nicht vollständig zufriedenstellend sind. So schwankt das Ausmaß der Cholesterolsbildung im menschlichen Körper im Laufe des Tages, was dazu führt, daß bei Retardformen, wie sie aus der WO 00/21525 und der EP-A 465 096 bekannt sind, zu manchen Zeitpunkten (wenn eine erhöhte Cholesterolsbildung erfolgt) höhere Blutspiegel effektiver wären, zu anderen Zeitpunkten (wenn praktisch keine Cholesterolsbildung erfolgt) eine im Prinzip noch immer unnötig hohe Blutspiegelkonzentration vorliegt. Um eine möglichst wirkungsvolle Reduktion des Cholesterolspiegels im Blut zu erreichen, müßte auch bei einer retardierenden Arzneiform die Freisetzung derart hoch sein, daß sie bei einer erhöhten Cholesterolsbildung wirksam ist, was aber wieder zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann.

Bei den üblichen eingesetzten Arzneimitteln mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer als Wirkstoff wird der Wirkstoff schnell aus der Arzneiform freigesetzt, flutet schnell am Wirkort an und je nach Eliminationshalbwertszeit der jeweiligen Substanz wird er auch mehr oder weniger rasch aus dem Körper eliminiert und steht daher zu dem Zeitpunkt, wenn die hauptsächliche Biosynthese des Cholesterols erfolgt, evtl. in nicht mehr ausreichend hoher Konzentration am Wirkort zur Verfügung. Dieses Phänomen ist besonders stark ausgeprägt

bei schnell-freisetzenden Arzneiformen von HMG-CoA-Reduktasehemmern mit sehr kurzer Eliminationshalbwertszeit, wie Fluvastatin. Das Problem wird zwar teilweise gelöst durch die in der EP-A 465 096 und der WO 00/21525 beschriebenen Retardarzneiformen, allerdings wird dort ein zum Teil beträchtlicher Anteil der Dosis bereits lange vor der eigentlich gewünschten Wirkung freigesetzt und gelangt damit in den Körper. Während dieser Zeit kann der Arzneistoff nur geringe Wirkung zeigen, und zum größeren Ausmaß Nebenwirkungen hervorrufen. Zum Zeitpunkt der eigentlich gewünschten Wirkung ist bereits ein Teil der Dosis verbraucht, und die zur Hemmung der Cholesterolsynthese notwendige Konzentration des Wirkstoffs somit nur gering. Dem könnte allenfalls durch eine höhere Dosis entgegengewirkt werden, was aber aus den genannten Gründen nicht wünschenswert ist. Alternativ könnte man einen HMG-CoA-Reduktasehemmer mit langer Eliminationshalbwertszeit einsetzen, wie Atorvastatin. Derartige Substanzen zirkulieren lange genug im Blut, um auch lange nach der Verabreichung noch eine hohe Wirkung zu erzielen. Nachteil derartiger Substanzen ist jedoch, daß ständig hohe und wirksame Blutspiegel erzielt werden, was zu einer gesteigerten Belastung des Körpers führt und das Ausmaß der Nebenwirkungen erhöht.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, mit dem der Cholesterolspiegel bei Patienten reduziert werden kann, wobei die Nebenwirkungen, die bei den im Stand der Technik bekannten Arzneimitteln auftreten, reduziert werden bzw. bei dem der Wirkstoff in verringerter Dosis verabreicht werden kann, ohne daß die Wirksamkeit des Mittels hierunter leidet.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird erfindungsgemäß ein Arzneimittel mit zumindest einem Wirkstoff, der den Cholesterolspiegel im Blut senkt, insbesondere einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor vorgeschlagen, das Mittel aufweist, um eine Freisetzungsscharakteristik für den Wirkstoff zur Verfügung zu stellen, bei der der Wirkstoff mit zumindest zwei unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten freigesetzt wird, und zwar in einem ersten Zeitraum mit einer ersten Freisetzungsgeschwindigkeit und in einem darauf folgenden zweiten Zeitraum mit einer zweiten Freisetzungsgeschwindigkeit, die höher ist als die erste Freisetzungsgeschwindigkeit, wobei der zweite Zeitraum 2 bis 12 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels beginnt.

Bevorzugt weisen die erfindungsgemäßen Arzneimittel eine verzögerte Freisetzung ("delayed release") auf.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel trägt der Tatsache Rechnung, daß die Cholesterolproduktion im menschlichen Körper vorwiegend in der zweiten Nachthälfte stattfindet und daher eine Hemmung der Synthese erst einige Zeit nach Verabreichung des Arzneimittels (meistens am Abend) erfolgen sollte. Bei dem erfindungsgemäßen Arzneimittel wird zunächst über einen ersten einstellbaren Zeitraum nur sehr wenig oder bevorzugt kein Wirkstoff freigesetzt, was der Tatsache Rechnung trägt, daß in der ersten Nachthälfte die Biosynthese des Cholesterols nur in einem geringen Ausmaß erfolgt. Vielmehr wird der Arzneistoff möglichst nah zum Zeitpunkt der hauptsächlich stattfindenden Cholesterolsynthese mit möglichst hohem Blutspiegel anfluten gelassen, und dadurch wird die Wirksamkeit des Wirkstoffs bei gleicher Dosis gegenüber bekannten Arzneimittelformen erhöht. Zudem kann auch die gleiche Wirkung zum erforderlichen Zeitpunkt erreicht werden, ohne daß es hoher Initialdosen oder lang anhaltender hoher Blutspiegel bedarf.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel weisen damit den Vorteil auf, das unmittelbar nach der Verabreichung, die üblicherweise einige Stunden bevor in der zweiten Nachthälfte die Cholesterolsynthese ihren Höhepunkt erreicht erfolgt, kein Wirkstoff oder nur wenig Wirkstoff in den Blutkreislauf gelangt und damit Wirkstoff nicht verbraucht wird und auch keine Nebenwirkungen hervorrufen kann. Erst nach einer Verzögerungszeit, die so gewählt wird, daß sie bis in die zweite Nachthälfte hinreicht, wird der Wirkstoff möglichst schnell freigesetzt und gelangt dann in einer sehr hohen Dosis an den eigentlichen Wirkort und kann dort die vermehrt stattfindende Biosynthese des Cholesterols hemmen. Dies hat den Vorteil, daß der Körper nicht mit Wirkstoff belastet wird, bevor die eigentliche Cholesterolsynthese gehemmt werden muß und gleichzeitig der gesamte Wirkstoff des Arzneimittels zur Verfügung steht, wenn die Hemmung erforderlich ist.

Mittel bzw. Methoden, um eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs zu erzielen, sind bekannt. Einige erfindungsgemäß bevorzugte Mittel werden im folgenden beispielhaft beschrieben.

Eine gewisse verzögerte Freisetzung wird beispielsweise erreicht, indem das Arzneimittel mit einem Überzug versehen wird, der im sauren Milieu des Magens unlöslich ist und der sich im Darm auflöst, wenn der pH-Wert steigt. Man spricht von einer pH-Steuerung, und entsprechende Arzneiformen sind als enterisch beschichtete Arzneimittel weit verbreitet. Zum Erreichen der erfindungsgemäß gewünschten verzögerten Freisetzung ist eine pH-Steuerung allein allerdings nicht geeignet, da sie ausgesprochen ungenau ist. Die Verweilzeit eines enterisch beschichteten Arzneimittels im Magen hängt von vielen

Bedingungen ab, die nicht festgelegt werden können, insbesondere dem Zeitpunkt, der Art und der Menge der Nahrungsaufnahme, sowie Größe und Dichte der Arzneiform. Durch einen pH-gesteuerten Überzug könnte die gewünschte Freisetzungsscharakteristik allenfalls sehr ungenau und unter erheblichen Einschränkungen bezüglich des Verabreichungszeitpunkts erreicht werden. Zudem sind die mittels pH-Steuerung erreichbaren Verzögerungszeiten in der Regel zu kurz für die hier gewünschte Zielvorstellung. Erfindungsgemäß erfolgt die Steuerung der Freisetzung bei den Arzneimitteln daher nicht über einen pH-gesteuerten Überzug bzw. eine enterische Beschichtung. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können zwar eine enterische Beschichtung umfassen um eine Magensaftresistenz zu gewährleisten, wodurch die Verzögerungszeit weiter verlängert werden kann, aber auch wenn sie eine enterische Beschichtung aufweisen, weisen sie zusätzlich weitere Mittel auf, um die gewünschte Freisetzungsscharakteristik zu erreichen.

Geeignete Mittel bzw. Methoden zur Herstellung von Arzneimitteln mit verzögerter Freisetzung sind beispielsweise in der EP-A 210 540 beschrieben, auf deren Offenbarung insoweit Bezug genommen wird. Arzneimittel auf Grundlage der Technologie der EP-A 210 540 sind erfindungsgemäß bevorzugt. Bei den in der EP-A 210 540 beschriebenen Arzneimitteln handelt es sich um sogenannte zeitkontrollierte Explosionssysteme, die den Arzneistoff zusammen mit einem Quellmittel umfassen und die von einer wasserunlöslichen, nicht pH-abhängigen Beschichtung umgeben sind. Bei diesen Systemen wird der Wirkstoff nach einer definierten Verzögerungszeit ("lag- time") mit einer hohen Geschwindigkeit freigesetzt.

Die dort beschriebenen Arzneimittel bestehen beispielsweise aus einem Granulat, das den Wirkstoff und ein oder mehrere Quellmittel sowie übliche Hilfs- und Zusatzstoffe enthält, oder aus Pellets, die mit einer Beschichtung versehen sind, die den Wirkstoff und das Quellmittel sowie gegebenenfalls übliche Zusatzstoffe enthalten. Die EP-A 210 540 offenbart ebenfalls Tabletten, die erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind. Es ist auch möglich, daß Quellmittel und Wirkstoff getrennt vorliegen, beispielsweise in verschiedenen Schichten eines Pellets oder einer Tablette. Wesentlich ist, daß der Wirkstoff und das Quellmittel von einer wasserunlöslichen Schicht umgeben sind, die jedoch für Wasser nicht vollständig undurchlässig ist. Nach Verabreichung erfolgt im Magen-Darm-Trakt eine Wasseraufnahme, die schließlich dazu führt, daß die Quellstoffe so stark anquellen, daß die wasserunlösliche Schicht zerbricht. Der Wirkstoff wird dann sofort freigesetzt.

Der Vorteil dieser Systeme liegt darin, daß die Freisetzung praktisch nicht von der Löslichkeit oder der Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs oder vom pH-Wert der Flüssigkeit des gastrointestinalen Trakts beeinflußt wird und die Verzögerung bis zur Freisetzung des Wirkstoffs daher unabhängig von der Verweilzeit des Arzneimittels im Magen ist.

Durch Mischen von derartigen Explosionssystemen mit mehreren verschiedenen Zeitverzögerungen können Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden, die zu verschiedenen Zeiten Wirkstoffe gepulst freisetzen. Dies kann im vorliegenden Fall beispielsweise vorteilhaft sein, um einen HMG-CoA-Reduktaseinhibitor zu verschiedenen Zeiten, zu denen die Cholesterolsynthese ansteigt, gepulst zur Verfügung zu stellen. Ebenfalls ist es möglich, beispielsweise nach einer ersten Verzögerungszeit einen ersten Wirkstoff schnell freizusetzen, der eine sehr kurze Eliminationshalbwertszeit hat, wie Fluvastatin, um die besonders stark auftretende Cholesterolsynthese in der zweiten Nachhälfte zu hemmen und nach einer weiteren Verzögerungszeit eine geringere Dosis eines HMG-CoA-Reduktasehemmstoffs, wie Atorvastatin, freizusetzen, der eine sehr lange Eliminationshalbwertszeit aufweist und der anschließend die in vermindertem Maße stattfindende Cholesterolsynthese über einen längeren Zeitraum hemmt.

In der EP-A 210 540 werden ebenfalls Explosionssysteme beschrieben, die mehrere Wirkstoffschichten und mehrere Quellmittelschichten aufweisen und die daher verschiedene Freisetzungsmuster zur Verfügung stellen. Auch diese Offenbarung und entsprechende Explosionssysteme der EP-A 210 540 sind für die vorliegende Erfindung relevant und werden hier durch Bezugnahme aufgenommen.

Die Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung kann gesteuert werden, beispielsweise über die Dicke der äußeren wasserunlöslichen Beschichtung oder die Art der speziellen wasserunlöslichen Beschichtung. Beispiele hierfür sind in der EP-A 210 540 angegeben, auf die insoweit Bezug genommen wird. Weiterhin können in der wasserunlöslichen Beschichtung sogenannte Porenbildner vorhanden sein, die sich in Wasser lösen und dadurch den Wasserzutritt zu dem Quellmittel ermöglichen oder beschleunigen. Bei einer derartigen Ausführungsform kann die Verzögerungszeit auch über die Menge an Porenbildner eingestellt werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist als Quellmittel ein übliches für Tabletten verwendetes Zerfallhilfsmittel wie z.B. quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke, niedrig substituierte



Natriumcarboxymethylstärke, quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Stärke, stark quellfähige Ionenaustauschharze wie Amberlite® oder Cholestyramin, oder ähnliche Quellmittel.

Die wasserunlöslichen Filme bestehen bevorzugt aus üblichen pharmazeutischen Film-Polymeren wie z.B. Ethylcellulose, Celluloseacetat, Polyvinylacetat, Acrylate sowie Mischungen dieser Polymere in Kombination mit üblichen Hilfsstoffen, wie Weichmachern, Pigmenten, Antiklebesubstanzen, Dispergierhilfsstoffen, Puffersubstanzen, Füllstoffen und Porenbildnern.

Bevorzugte wasserunlösliche Polymere, Quell- bzw. Zerfallsmittel und geeignete Hilfsstoffe sind ebenfalls in der EP-A 210 540 angegeben, auf die insoweit Bezug genommen wird. Anstelle der in der EP-A 210 540 genannten Wirkstoffe werden erfindungsgemäß Wirkstoffe verwendet, die den Cholesterolspiegel senken, insbesondere HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren.

Erfindungsgemäß bevorzugt befindet sich zwischen der wasserunlöslichen Schicht und dem Wirkstoff-haltigen Kern noch eine Zwischenschicht, die bevorzugt wasserlöslich ist. Durch eine derartige Zwischenschicht können beispielsweise die bei der Tablettierung resultierenden Stegkanten ausgerundet werden und durch Verwendung entsprechender Quellmittel die Volumenexpansion der Arzneiform bei Kontakt mit Wasser weiter erhöht werden. Eine solche Zwischenschicht kann aus einem wasserlöslichen Polymer, wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidon-Polyvinylacetat Copolymerisaten oder weiteren, pharmazeutisch üblich verwendeten wasserlöslichen Polymeren und weiteren üblichen Hilfsstoffen, wie Antiklebesubstanzen, Weichmachern, Pigmenten und Füllstoffen, bestehen. Die wasserlösliche Zwischenschicht kann ebenfalls die vorstehend genannten Quellmittel aufweisen. Erfindungsgemäß ist es möglich, daß die Quellmittel entweder in der Wirkstoff-haltigen Schicht (bzw. dem Wirkstoff-haltigen Kern) enthalten sind oder in der wasserlöslichen Zwischenschicht oder sowohl in der Wirkstoff-haltigen Schicht als auch in der Zwischenschicht.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt liegt das Arzneimittel in Form von Partikeln vor, bei denen es sich bevorzugt um Mikrotabletten oder Pellets handelt. Die Partikel können z.B. eine Größe von z.B. 1 bis 4 mm aufweisen, und mehrere Partikel werden üblicherweise in einer üblichen Hart- oder Weichgelatine kapsel zusammengefaßt. Eine Kapsel, die eine

Einmaldosis enthält, umfaßt die Dosis verteilt auf eine bestimmte Anzahl Partikel (z.B. Mikrotabletten oder Pellets), wobei die Anzahl bestimmt wird durch die Größe der Kapsel, die Größe der enthaltenen Partikel (Mikrotabletten bzw. Pellets), die Wirkstoffbeladung, etc.

Im folgenden wird ausschließlich von Mikrotabletten oder Pellets gesprochen, die Ausführungen gelten aber entsprechend auch für andere Partikel.

Erfindungsgemäß ebenfalls möglich ist es, die Mikrotabletten oder z.B. Pellets zu einer Tablette zu verpressen, wobei dann allerdings darauf geachtet werden muß, daß die Überzüge der Mikrotabletten oder Pellets, die die verzögerte Freisetzung beeinflussen, nicht beschädigt werden.

Zudem können eine der gewünschten Dosierung entsprechende Menge Mikrotabletten bzw. Pellets in Sachets (evtl. in Mischung mit zusätzlichen Hilfsstoffen wie Füll- und Aromastoffen), Gläser oder ähnlichen Primärpackmitteln angeboten werden.

Der Anteil an Quellmittel in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln hängt von der gewünschten Verzögerungszeit ab und beträgt im allgemeinen 5 bis 90%, bevorzugt 10 bis 80%, stärker bevorzugt 10 bis 60%, noch stärker bevorzugt 10 bis 40%, bezogen auf das Gewicht des Quellmittel enthaltenden Kerns bzw. der Quellmittel enthaltenden Schicht.

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind Systeme für eine "gepulste" Freisetzung von Wirkstoffen, wie sie beispielsweise in der US-A 5,229,131 beschrieben sind, auf die insoweit Bezug genommen wird. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die in der US-A 5,229,131 beschriebenen Arzneimittel, die zwei verschiedene Untereinheiten umfassen. Die einzelnen Untereinheiten umfassen einen Kern, der mit einer Beschichtung versehen ist, wobei sich die beiden Untereinheiten durch die Art der Beschichtung unterscheiden. Die Beschichtung enthält wasserdurchlässige aber für den Wirkstoff undurchlässige Polymere einer bestimmten Reißfestigkeit und einer bestimmten Reißdehnung, was dazu führt, daß die Polymerhülle nach einer vorbestimmten Zeit im wäßrigen Medium des Magen-Darm-Trakts zerstört wird und den Wirkstoff-haltigen Kern freisetzt. Durch Wahl verschiedener Polymere kann eine gepulste Verabreichung von Wirkstoffen erzielt werden. Zur Herstellung entsprechender Systeme wird vollinhaltlich auf die US-A 5,229,131 Bezug genommen.

Ein Verfahren zur Herstellung peroral anwendbarer fester Arzneiformen mit einer gesteuerten Wirkstoffabgabe ist auch in der WO 98/48782 offenbart, allerdings wird bei den dort genannten Arzneiformen die verzögerte Freisetzung allein durch eine enterische Beschichtung hervorgerufen.

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch auf eine Art und Weise hergestellt werden, wie sie ausführlich in der WO 98/51287 beschrieben ist, auf deren Offenbarung insoweit ebenfalls Bezug genommen wird.

Erfindungsgemäße Arzneimittel können ebenfalls bevorzugt auf eine Art und Weise hergestellt werden, wie es in der WO 99/51209 beschrieben ist, auf die insoweit ebenfalls Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Arzneimitteln handelt es sich um solche, die über einen ersten Zeitraum eine hinhaltende Freisetzung zeigen, bevor in einem zweiten Zeitraum eine sehr schnelle, pulsartige Freisetzung erfolgt.

Arzneimittelformulierungen, die auf dem Prinzip der zeitkontrollierten Explosionssysteme beruhen, sind ebenfalls aus der DE-A 199 23 817 bekannt, auf deren Offenbarung insbesondere auch zur Herstellung derartiger Arzneimittel ebenfalls ausdrücklich Bezug genommen wird.

Die vorstehend aufgeführten Druckschriften offenbaren beispielhaft verschiedene Methoden, um eine verzögerte Freisetzung, wie sie erfindungsgemäß erfolgen soll, zu bewirken (wobei erfindungsgemäß eine verzögerte Freisetzung nicht ausschließlich durch eine enterische Beschichtung erfolgen darf). Die Aufzählung ist nicht abschließend sondern nur beispielhaft gemeint, und es kann im Prinzip jedes Verfahren verwendet werden, um ein erfindungsgemäßes Arzneimittel mit einer verzögerten Freisetzung zu erhalten.

Erfindungsgemäß erfolgt die Freisetzung des verwendeten Wirkstoffes mit erhöhter Geschwindigkeit ("schnellere Freisetzung" bzw. "schnelle Freisetzung") nach 2 bis 12-stündiger Verzögerung. Bevorzugt beträgt die Verzögerungszeit mindestens 3 Stunden, stärker bevorzugt mindestens 4 Stunden. Die Verzögerungszeit beträgt bevorzugt nicht mehr als 10 Stunden, stärker bevorzugt nicht mehr als 8 Stunden, am stärksten bevorzugt nicht mehr als 6 Stunden. Während der Verzögerungszeit findet eine "langsame Freisetzung" statt, worunter verstanden wird, daß bevorzugt keine Freisetzung des Wirkstoffs stattfindet, so daß die "langsame" Freisetzungsgeschwindigkeit 0% Wirkstoff pro 10-Minutenintervall ist. Es ist allerdings auch möglich, daß während der Verzögerungszeit

bereits eine geringe Menge Wirkstoff freigesetzt wird. In diesem Fall beträgt die Freisetzungsgeschwindigkeit in dem Verzögerungszeitraum ("langsame Freisetzung") bevorzugt nicht mehr als 5%, stärker bevorzugt nicht mehr als 2% des Wirkstoffs, bevorzugt des HMG-CoA-Reduktaseinhibitors, pro 10-Minutenintervall. Insgesamt werden innerhalb des Verzögerungsintervalls bevorzugt nicht mehr als 30 Gew.-%, stärker bevorzugt nicht mehr als 20 Gew.-% und noch stärker bevorzugt nicht mehr als 10 Gew.-% des Wirkstoffs freigesetzt.

Nach Ende der Verzögerungszeit wird der Wirkstoff mit wesentlich größerer Geschwindigkeit freigesetzt ("schnelle Freisetzung"), wobei erfindungsgemäß bevorzugt ist, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit nach der Verzögerungszeit so hoch wie möglich sein soll. Bevorzugt beträgt sie zumindest 6%, stärker bevorzugt zumindest 10%, noch stärker bevorzugt 15% oder mehr, insbesondere sofortig oder mindestens 20 % Wirkstoff pro 10-Minutenintervall. Findet während des Verzögerungsintervalls bereits eine Freisetzung des Wirkstoffs mit geringerer Geschwindigkeit statt, so ist erfindungsgemäß die Freisetzungsgeschwindigkeit nach dem Verzögerungszeitraum bevorzugt mindestens doppelt so hoch, wie die Freisetzungsgeschwindigkeit während des Verzögerungszeitraums, stärker bevorzugt ist sie mindestens dreimal so hoch, noch stärker bevorzugt mindestens viermal so hoch.

Bevorzugt dauert der Zeitraum, in dem die schnelle Freisetzung stattfindet nicht mehr als 5 Stunden, stärker bevorzugt nicht mehr als 3 Stunden und noch stärker bevorzugt nicht mehr als 2 Stunden, insbesondere nicht mehr als 1 Stunde. In der am meisten bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Freisetzung des Wirkstoffs explosionsartig durch Bersten einer zuvor die Freisetzung verhindernden Beschichtung.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit während des Zeitraums der schnellen oder "schnelleren" Freisetzung ist höher als während des Zeitraums der langsamen (oder "langsameren") Freisetzung.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist am Ende des Zeitraums der schnellen Freisetzung der Wirkstoff vollständig, zumindest aber zu 50%, stärker bevorzugt zu 80%, noch stärker bevorzugt zu 90% oder mehr freigesetzt.

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt ist eine Ausführungsform, bei der nach einem Verzögerungsintervall eine retardierte Freisetzung stattfindet. In diesem Fall ist der

Zeitraum der schnellen Freisetzung (hier die retardierte Freisetzung) bevorzugt 3 bis 9 Stunden, insbesondere 3 bis 6 Stunden.

Handelt es sich bei dem erfindungsgemäßen Arzneimittel um ein System, in dem der Wirkstoff in mehr als einem Puls freigesetzt wird, das heißt, daß es mehrere Verzögerungszeiträume gibt, liegt der erste Verzögerungszeitraum bevorzugt in einem Bereich von 2 bis 10 Stunden, stärker bevorzugt von 3 bis 6 Stunden, und der zweite Verzögerungszeitraum (beginnend nach dem ersten Verzögerungszeitraum) in einem Bereich von 1,5 bis 5 Stunden, stärker bevorzugt in einem Bereich von 2 bis 4 Stunden. Für die Freisetzungsgeschwindigkeit eines jeden Pulses bei dieser Ausführungsform gelten die gleichen bevorzugten Bereiche wie sie vorstehend für die Ausführungsform beschrieben sind, bei der die Freisetzung in einem Puls stattfindet. Bei diesen erfindungsgemäßen Ausführungsformen, bei denen die Freisetzung in mehr als einem, bevorzugt in zwei Pulsen nach entsprechend zwei Verzögerungszeiträumen stattfindet, kann in beiden Pulsen der gleiche Wirkstoff freigesetzt werden. Dies ist beispielsweise dann bevorzugt, wenn durch eine einmalige Verabreichung des Arzneimittels mehrere Spitzen der Cholesterolsynthese gehemmt werden sollen. Es ist aber auch möglich, daß in jedem Puls ein anderer Wirkstoff freigesetzt wird, so beispielsweise in einem ersten Puls ein HMG-CoA-Reduktaseinhibitor, der wie Fluvastatin eine geringe Eliminationshalbwertszeit hat, und in einem zweiten Puls ein HMG-CoA-Reduktaseinhibitor, wie Atorvastatin, der eine lange Eliminationshalbwertszeit besitzt und der bevorzugt erst dann freigesetzt wird, wenn der HMG-CoA-Reduktaseinhibitor mit kurzer Eliminationshalbwertszeit im wesentlichen aus dem Organismus entfernt wurde, und der dann einen weitgehend konstanten Wirkstoffspiegel einstellt. Es ist aber auch möglich, in einem ersten Puls den HMG-CoA-Reduktaseinhibitor mit der langen Eliminationshalbwertszeit freizusetzen, der dann für einen Grundspiegel an HMG-CoA-Reduktaseinhibitor im Blut sorgt, auf den in einem zweiten Puls ein HMG-CoA-Reduktaseinhibitor mit kurzer Eliminationshalbwertszeit freigesetzt wird, der dann einzelne Spitzen der Cholesterolsynthese abfangen soll. In diesem Fall ist der erste Verzögerungszeitraum kürzer als der zweite Verzögerungszeitraum.

Erfindungsgemäß ist es ebenfalls möglich, in einem ersten Puls z.B. einen HMG-CoA-Reduktaseinhibitor zu verabreichen und in einem zweiten Puls einen anderen Wirkstoff, z.B. einen Wirkstoff aus der Klasse der Fibrate oder, bevorzugt, in einem ersten Puls einen Wirkstoff aus der Klasse der Fibrate und in einem zweiten Puls einen HMG-CoA-Reduktaseinhibitor, zu verabreichen.

Bei den erfindungsgemäßen Wirkstoffen handelt es sich um Wirkstoffe, die den Cholesterolspiegel im Blut senken, bevorzugt ist ein Wirkstoff aus der Klasse der Fibrate. Besonders bevorzugt sind aber übliche HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, von denen einige beispielsweise in der EP-A 465 096 beschrieben sind.

Bevorzugt handelt es sich bei den HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, die mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln verabreicht werden sollen, um Statine, insbesondere um Fluvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Nisvastatin, Dolvastatin, Bervastatin, Rosuvastatin und Lovastatin, deren Enantiomeren oder Enantiomerengemische sowie pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate dieser Verbindungen. Besonders bevorzugt ist erfindungsgemäß Fluvastatin, das eine sehr geringe Eliminationshalbwertszeit aufweist und bei dem daher der erfindungsgemäß beschriebene Vorteil, besonders deutlich zu Tage tritt. Entsprechend ist auch Cerivastatin, das ebenfalls eine geringe Eliminationshalbwertszeit hat, bevorzugt.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Arzneimittel zur oralen Verabreichung, das entweder in Tablettenform oder in Form einer üblichen Kapsel vorliegt bzw., bei der die einzelnen Einheiten in sinnvollen Primärpackmitteln angeboten werden, die eine individuelle Dosierung zulassen.

Das Arzneimittel kann beispielsweise aus einer Vielzahl von Pellets oder Mikrotabletten bestehen, die dann zu einer Tablette verpreßt werden, oder in eine Weich- oder Hartgelatine kapsel gefüllt werden. Wenn die Freisetzung über ein Explosionssystem erfolgt, ist es möglich, daß die einzelnen Pellets oder Mikrotabletten beispielsweise mit einer wasserunlöslichen Schicht umhüllt sind und ein Quellmittel enthalten, oder aber daß die fertige Kapsel bzw. die gepreßte Tablette mit einer derartigen wasserunlöslichen Schicht umhüllt ist. In diesem Fall kann der quellfähige Stoff entweder in jeder einzelnen Mikrotablette oder jedem einzelnen Pellet vorhanden sein (im Kern und/oder einer Umhüllung), oder in einer Umhüllung der Tablette bzw. der Kapsel. Es ist selbstverständlich auch möglich, eine monolithische Arzneiform zu wählen, z.B. eine einheitliche Tablette, die im Falle eines Explosionssystems eine wasserunlösliche aber wasserdurchlässige Schicht umfaßt unterhalb derer der Wirkstoff und der Quellstoff, sowie weitere übliche Hilfs- und Zusatzmittel, wie vorstehend erläutert, entweder im Gemisch oder in verschiedenen Schichten angebracht sind.

Neben den vorstehend geschilderten gibt es noch eine Reihe weiterer Prinzipien, um eine verzögerte Freisetzung zu erreichen. Die wichtigsten Prinzipien zur Erzielung einer verzögerten Freisetzung, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel verwendet werden können, sind im folgenden zusammengefaßt.

1. Das Aufplatzen eines wasserunlöslichen Films aufgrund der Volumenexpansion des Kerns, wobei die Volumenexpansion durch das Quellen eines stark quellfähigen Hilfsstoffs bei Aufnahme von Wasser erreicht wird, wie es vorstehend ausführlich beschrieben wurde. Dieses Prinzip ist erfindungsgemäß bevorzugt.
2. Das Aufplatzen eines semipermeablen Films aufgrund einer Volumenexpansion des Kerns, wobei die Volumenexpansion durch osmotisch bedingtes Eindringen von Wasser in den Kern und einer nachfolgenden Expansion der Arzneiform erreicht wird (dieses System ist beispielsweise beschrieben in Schultz, Kleinebudde, J. Contr. Rel. 47 (1997) S. 181-189 und S. 191-199).
3. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, auf eine Arzneistoff-haltige Arzneiform eine erodierbare äußere Schicht aufzubringen, die langsam im Magen-Darm-Trakt erodiert und erst nach der vollständigen Erosion den Wirkstoff freisetzt. Die Erosion kann entweder durch wäßriges Ablösen oder durch enzymatischen Abbau erreicht werden. Dieses Prinzip ist beispielsweise bei Matsuo et al., Int. J. Pharm. 138 (1996), Seite 225-235 sowie bei Gazzaniga et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 40 (1994), Seite 246-250 beschrieben und erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt.
4. Erfindungsgemäß ebenfalls möglich ist das zeitkontrollierte Öffnen eines Verschlusses einer unlöslichen Kapsel. Hierzu kann eine übliche Arzneikapsel mit einem speziellen Verschlusssystem verschlossen werden, das zeitkontrolliert durch Quellung oder Volumenexpansion des Inhalts der Kapsel nach einer bestimmten Zeit herausgedrückt wird oder aber zeitkontrolliert erodiert oder durch Enzyme im Verdauungstrakt zersetzt wird. Derartige Systeme sind beispielsweise beschrieben bei Binns et al., Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Metr. 21 (1994), Seite 260-261.
5. Ebenfalls möglich sind Systeme, bei denen der Überzug und/oder ein Tablettenmantel bei Manteltabletten im Verdauungstrakt enzymatisch abgebaut werden.

6. Schließlich kann eine verzögerte Freisetzung auch dadurch erzielt werden, daß man einen Überzug bereitstellt, der einen inkompatiblen Hilfsstoff enthält, wobei die Inkompatibilität erst durch Wassereintritt in die Arzneiform auftritt. Zum Beispiel kann man einen Überzug aus Eudragit RS wählen, der als Hilfsstoff eine organische Säure wie Bernsteinsäure enthält, die nach Wassereintritt im Verdauungstrakt den Überzug langsam zerstört. Derartige Systeme sind beispielsweise bei Narisawa et al., Pharm. Res. 11 (1994), Seite 111-116 beschrieben.

Die Verzögerungszeit bzw. Auflösegeschwindigkeiten werden bestimmt, wie es z.B. im Europäischen Arzneibuch im Kapitel 2.9.3 "Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen" (EP 1997) beschrieben ist. Bevorzugt werden ein übliches als "paddle-Apparatur" bekanntes Freisetzungsbad oder aber auch sogenannte "basket" Systeme oder sogar als Durchflußzelle bekannte Systeme verwendet. Vergleichbare Systeme sind zudem im US-Amerikanischen Arzneibuch beschrieben.

Der Anteil des nach bestimmten Zeitabschnitten aus der geprüften Arzneiform freigesetzten Wirkstoffes kann entweder durch Probennahme und nachfolgende Analyse (z.B. UV-Vis oder HPLC) oder durch Verwendung sogenannter "online-Systeme" bestimmt werden. Bei letzterem ist das zur Bestimmung der Arzneistoff-Konzentration verwendete Analysenverfahren im Freisetzungssystem integriert.

Im Rahmen dieser Anmeldung wird die Freisetzung gemäß den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs, Kapitel 2.9.3 "Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen" (EP 1997) bestimmt, wobei der pH-Wert 7,4 und die Rührgeschwindigkeit 50 Upm beträgt.

Besonders bevorzugt können die erfindungsgemäßen Arzneimittel wie folgt hergestellt werden.



1. Tabletten

Wirkstoff (bevorzugt Fluvastatin)	33,3%
Croscarmellose	10%
Laktose	13,7%
Mikrokristalline Cellulose	40%
Hydroxypropylmethylcellulose	2%
Magnesiumstearat	0,5%
Hochdisperses SiO <sub>2</sub>	0,5%

Durch Feuchtgranulation wird aus dem Wirkstoff, der Laktose, der mikrokristallinen Cellulose und der Hydroxypropylmethylcellulose ein Granulat hergestellt. Dieses wird nach Trocknung mit Croscarmellose, Magnesiumstearat und hochdisperser Kieselsäure gemischt und zu Tabletten mit z.B. 2 mm Durchmesser und einer Masse von z.B. 6 mg verpreßt.

2. Subcoat

Die Tabletten aus 1 werden auf übliche Art und Weise mit einem "subcoat" überzogen, der z.B. wie folgt zusammengesetzt ist:

Hydroxypropylcellulose	45%
Titandioxid	6%
Talkum	6%
PEG 6000	3%
Mikrokristalline Cellulose	40%

Es werden ca. 2-5 mg/cm<sup>2</sup> (angegeben als reines Polymer HPMC) aufgetragen.

Alternativ ist auch bevorzugt, daß ein subcoat mit der Technologie des Pulverlayering aufgetragen wird, wobei ein in Kontakt mit Wasser stark quellendes Polymer (siehe oben) als Pulver (eventuell unter Zusatz entsprechender Hilfsstoffe) auf gleichzeitig mit einer wäßrigen Binderlösung (z.B. HPMC, Povidon, HPC oder andere) befeuchtete Mikrotabletten aufgetragen wird mit dem Ziel, die Stegkanten auszurunden und gleichzeitig eine stark quellende Substanz aufzutragen.

### 3. Wasserunlöslicher Film

Die Tabletten aus 2 werden mit einem wasserunlöslichen Film überzogen, der z.B. wie folgt zusammengesetzt ist:

Ethylcellulose	40%
Triethylcitrat	8%
Talkum	40%
Hydroxypropylcellulose	12%

Die Zubereitung wird entweder organisch aufgesprüht oder unter Verwendung üblicher wäßriger Dispersionen wäßrig verarbeitet. Es werden je nach gewünschter Verzögerungszeit z.B. 2 bis 10 mg/cm<sup>2</sup> aufgetragen. Die Verzögerungszeit kann damit in einem Rahmen von 1 Stunde bis zu 6 Stunden variiert werden.

Sofern in dieser Anmeldung nicht speziell anders angegeben, beziehen sich Anteile und Prozentangaben immer auf das Gewicht und, sofern nichts anderes angegeben ist, auf das Gesamtgewicht der entsprechenden Einheit, wie Pellet, Kern, Zwischenschicht, etc.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken. Beispiele 2, 3, 7 und 8 sind Referenzbeispiele bzw. Vergleichsbeispiele.

#### **Beispiel 1: Herstellung von Mikrotabletten mit verzögerter Freisetzung**

a.: Herstellung der Tablettenkerne:

In einem üblichen pharmazeutischen Schnell-Mischer werden folgende Verbindungen eingegeben und gemischt.

Fluvastatin - Na.	333 g
Laktose	137 g
Mikrokristalline Cellulose	400 g
Hydroxypropylmethylcellulose	20 g

Das Gemisch wird mit ausreichend Wasser durch Feuchtgranulation zu einem Granulat verarbeitet. Das Granulat wird nach Trocknung im Hordentrockenschrank oder in einer anderen geeigneten Apparatur mit 100 g Croscarmellose (Quellmittel), 5 g

Magnesiumstearat und 5 g zuvor über ein 250 µm Sieb gesiebter hochdisperser Kieselsäure gemischt und zu Tabletten verpreßt. Die Tabletten hatten einen Durchmesser von 2 mm und eine Masse von ca. 6 mg.

b.: subcoat

Ein Gemisch aus

Hydroxypropylcellulose	135 g
Titandioxid	18 g
Talkum	18 g
PEG 6000	9 g
Mikrokristalline Cellulose	120 g

Wird in 1400 ml Wasser gelöst bzw. dispergiert und in üblichen pharmazeutischen Apparaturen auf die vorstehend beschrieben hergestellten Tabletten aufgesprüht.

c.: Auftrag des wasserunlöslichen Filmes

In Ethanol wird ein Gemisch aus Ethylcellulose (z.B. Herkules Aqualon Typ N14) 125 g, Triethylcitrat 12,5 g, Talkum 100 g und Hydroxypropylcellulose Klucel EF (Porenbildner) 25 g gelöst bzw. dispergiert. Die Zubereitung wird in üblichen pharmazeutischen Geräten auf die wie vorstehend hergestellten, mit einer Zwischenschicht versehenen Tabletten aufgesprüht. Es entsteht eine Schicht mit einer Schichtdicke von ca. 5 mg/cm<sup>2</sup>, angegeben für das reine wasserunlösliche Polymer Ethylcellulose.

### Beispiele 2 bis 5

Auf gleiche Art und Weise wie vorstehend beschrieben werden Tabletten mit unterschiedlicher Dicke an wasserunlöslichem Film hergestellt. Die unterschiedliche Schichtdicke wurde durch Änderung der Auftragsmenge eingestellt.

Beispiel 2	Auftrag von 25 g Ethylcellulose	Schichtdicke 1 mg/cm <sup>2</sup>
Beispiel 3	Auftrag von 50 g Ethylcellulose	Schichtdicke 2 mg/cm <sup>2</sup>
Beispiel 4	Auftrag von 75 g Ethylcellulose	Schichtdicke 3 mg/cm <sup>2</sup>
Beispiel 5	Auftrag von 100 g Ethylcellulose	Schichtdicke 4 mg/cm <sup>2</sup>

**Beispiel 6**

a.: Herstellung Tablettenkerne:

Unbeschichtete Tabletten werden hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben.

b.: Auftrag Zwischenfilm

Die Zwischenbeschichtung wird mittels der Pulverlayering-Technologie wie folgt aufgetragen. 25g Croscarmellose werden mit 100 g mikrokristalliner Cellulose 100 g Maisstärke und 1,5 g hochdispersem Siliciumdioxid gemischt. Es wird eine Lösung aus 100 g Povidon (z.B. Kollidon K25 BASF) in 1000 g Wasser hergestellt. In einem Rotorprozessor, ausgestattet mit einer Pulvereinsprühung werden die unbeschichteten Tabletten gleichzeitig mit dem Pulvergemisch und der wäßrigen Binderlösung besprüht. Hierdurch werden die Stegkanten abgerundet, und es wird eine stark quellende Substanz (Croscarmellose) aufgetragen.

c.: Auftrag des wasserunlöslichen Filmes

Die wie vorstehend hergestellten, mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht versehenen Mikrotabletten werden wie unter Beispiel 1 beschrieben mit einem wasserunlöslichen Film beschichtet, wobei jedoch die Auftragung nicht durch Aufsprühen einer organischen Lösung der Hilfsstoffe erfolgt, sondern eine rein wäßrige Dispersion verwendet wird

Ethylcellulose Dispersion (z.B. Aquacoat ECD – FMC)	500 g *
Triethylcitrat	30 g
Talkum	75 g
Hydroxypropylcellulose	15 g
Wasser	730 g

\* angegeben als 30%ige Dispersion

Es wird eine Schichtdicke von 6 mg/cm<sup>2</sup> aufgetragen (berechnet als reines Polymer Ethylcellulose).

**Beispiele 7 bis 11**

Auf gleiche Art und Weise wie in Beispiel 6 beschrieben werden Tabletten mit unterschiedlicher Dicke an wasserunlöslichem Film hergestellt.

Beispiel 7	Auftrag von 25 g Ethylcellulose	Schichtdicke 1 mg/cm <sup>2</sup>
Beispiel 8	Auftrag von 50 g Ethylcellulose	Schichtdicke 2 mg/cm <sup>2</sup>
Beispiel 9	Auftrag von 75 g Ethylcellulose	Schichtdicke 3 mg/cm <sup>2</sup>
Beispiel 10	Auftrag von 100 g Ethylcellulose	Schichtdicke 4 mg/cm <sup>2</sup>
Beispiel 11	Auftrag von 125 g Ethylcellulose	Schichtdicke 5 mg/cm <sup>2</sup>

**Testbeispiel**

Die in den vorstehenden Beispielen hergestellten Arzneimittel wurden mittels der bereits beschriebenen Methode auf ihr Freisetungsverhalten untersucht. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle aufgeführt (Angaben jeweils als Mittelwert aus n=6 Bestimmungen). Die genauen Freisetzungsprofile der Beispiele 1-5 sind in der Grafik 1 dargestellt.

Beispiel	Verzögerungszeit [min]	Gesamtmenge an freigesetztem Wirkstoff am Ende der Verzögerungszeit [%]	Dauer der beschleunigten Freisetzung [min]	Freigesetzter Wirkstoff am Ende der beschleunigten Freisetzung
2	51	0,5	22	102,2
3	115	0,4	29	99,8
4	195	0,4	35	103,1
5	270	0,4	40	101,5
1	345	0,5	42	98,6
7	15	2,5	10	99,5
8	45	3,6	12	101,2
9	120	1,8	15	102,6
10	160	6,2	21	98,3
11	210	4,5	35	100,2
6	260	2,8	42	101,6

ratiopharm GmbH

**Ansprüche:**

1. Arzneimittel mit zumindest einem Wirkstoff, der den Cholesterolspiegel im Blut senkt, dadurch gekennzeichnet, daß es Mittel aufweist, die eine Freisetzungsscharakteristik für den Wirkstoff zur Verfügung stellen, bei der der Wirkstoff mit zumindest zwei unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten freigesetzt wird, und zwar in einem ersten Zeitraum mit einer ersten Freisetzungsgeschwindigkeit und in einem darauf folgenden zweiten Zeitraum mit einer zweiten Freisetzungsgeschwindigkeit, die höher ist als die erste Freisetzungsgeschwindigkeit, wobei der zweite Zeitraum 2 bis 12 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels beginnt, und wobei es sich bei den Mitteln, die die Freisetzungsscharakteristik zur Verfügung stellen, nicht ausschließlich um eine enterische Beschichtung handelt.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff um einen HMG-CoA-Reduktaseinhibitor und/oder um einen Wirkstoff aus der Klasse der Fibrate handelt.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Zeitraum mit der Verabreichung des Arzneimittels beginnt und bis 10 Stunden dauert.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß innerhalb des ersten Zeitraums nicht mehr als 20 Gew.-% des Wirkstoffs des Arzneimittels freigesetzt werden.
5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Freisetzungsgeschwindigkeit im Bereich von 0% Wirkstoff bis 5% Wirkstoff und die zweite Freisetzungsgeschwindigkeit im Bereich von 6% bis 100% Wirkstoff liegt, jeweils in einem 10-Minutenintervall.
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Freisetzungsgeschwindigkeit ungleich 0 ist und die zweite Freisetzungsgeschwindigkeit mindestens doppelt so hoch ist, wie die erste Freisetzungsgeschwindigkeit.

7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem der zweite Zeitraum eine Dauer im Bereich von 15 Minuten bis 3 Stunden hat.
8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem der zweite Zeitraum eine Dauer im Bereich von 3 bis 6 Stunden hat.
9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei dem innerhalb des zweiten Zeitraums mindestens 50 Gew.-% des Wirkstoffs des Arzneimittels freigesetzt werden.
10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem verwendeten Wirkstoff um einen oder mehrere HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren handelt, ausgewählt aus Fluvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Nisvastatin, Dolvastatin, Bervastatin und Rosuvastatin, einem Enantiomer oder einem Enantiomere ngemisch davon, einem pharmazeutisch verträglichen Salz, einem Hydrat oder einem Solvat davon.
11. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein zeitgesteuertes System vom Explosionstyp handelt, bei dem ein Wirkstoffhaltiger Kern mit einer oder mehreren Schichten versehen ist, wobei zumindest eine der Schichten eine wasserunlösliche Schicht darstellt, der Wirkstoffhaltige Kern einen quellfähigen Hilfsstoff enthält und die höhere zweite Freisetzungsgeschwindigkeit durch eine explosionsartige Zerstörung der wasserunlöslichen Schicht bewirkt wird.
12. Arzneimittel nach Anspruch 11, wobei zwischen dem Wirkstoffhaltigen Kern und der wasserunlöslichen Schicht eine oder mehrere Zwischenschichten aufgetragen sind, von denen zumindest eine einen quellfähigen Hilfsstoff enthält.
13. Arzneimittel nach Anspruch 11 oder 12, wobei der quellfähige Hilfsstoff ein Zerfallhilfsmittel wie quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke, quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, niedrig substituierte Natriumcarboxymethylstärke, quervernetztes PVP, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Stärke oder ein stark quellfähiges Ionenaustauscherharz umfaßt.

14. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei der wasserunlösliche Film ein Film aus Ethylcellulose, Celluloseacetat, Polyvinylacetat, Acrylat oder Gemischen dieser Polymere, gegebenenfalls mit einem oder mehreren üblichen Hilfsstoffen, ist.

15. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei es sich um ein System aus zwei verschiedenen Arten von Partikeln, bevorzugt zwei verschiedenen Arten Pellets oder zwei verschiedenen Arten Mikrotabletten handelt, die derart beschichtet sind, daß die Freisetzungsscharakteristik wie folgt ist:

In einem ersten Zeitraum wird der Wirkstoff langsam freigesetzt, in einem daran unmittelbar anschließenden zweiten Zeitraum wird der Wirkstoff schneller freigesetzt, in einem daran unmittelbar anschließenden dritten Zeitraum wird der Wirkstoff langsam freigesetzt, in einem daran unmittelbar anschließenden vierten Zeitraum wird der Wirkstoff schneller freigesetzt.

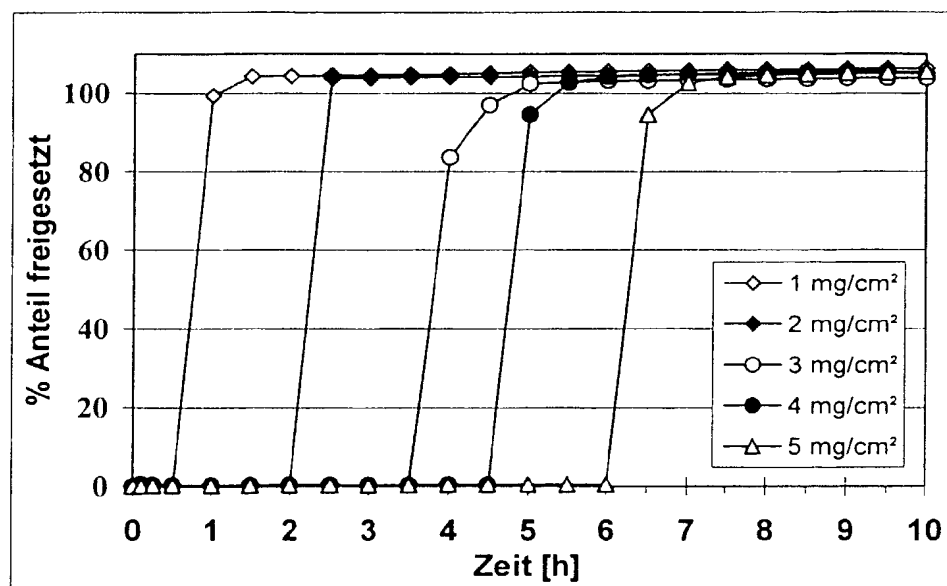
16. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei es sich um ein System aus zwei verschiedenen Arten von Partikeln, bevorzugt zwei verschiedenen Arten Pellets oder zwei verschiedenen Arten Mikrotabletten mit zwei verschiedenen Wirkstoffen handelt, die derart beschichtet sind, daß die Freisetzungsscharakteristik wie folgt ist:

In einem ersten Zeitraum werden beide Wirkstoffe langsam freigesetzt, in einem unmittelbar anschließenden zweiten Zeitraum wird ein Wirkstoff weiterhin langsam freigesetzt, der zweite Wirkstoff hingegen schneller freigesetzt, in einem unmittelbar anschließenden dritten Zeitraum wird der erste Wirkstoff weiterhin langsam freigesetzt, der zweite Wirkstoff ist bereits im wesentlichen vollständig freigesetzt, und in einem unmittelbar anschließenden vierten Zeitraum wird der erste Wirkstoff schneller freigesetzt.



1/1

Figur 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02328

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K9/28 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 871 549 A (UEDA YOSHIO ET AL) 3 October 1989 (1989-10-03) column 2, line 40 -column 3, line 11; examples 1-10; table 1	1-16
X	US 2002/022054 A1 (SAKO KAZUHIRO ET AL) 21 February 2002 (2002-02-21) paragraphs '0069!', '0070!; figure 1; example 1	1-16
X	EP 0 612 520 A (PFIZER) 31 August 1994 (1994-08-31) figure 18; example 20	1-16
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2003

Date of mailing of the international search report

29/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, F

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02328

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 68056 A (MERCK PATENT GMBH ;KRAUS EDGAR (DE); MATTIS JOCHEN (DE); SCHAEFFLE) 20 September 2001 (2001-09-20) page 2, line 17 - line 27; figures 1,3 page 5, line 25 - line 34 page 7, line 18 - line 31 -----	1-16
X	US 5 916 595 A (CHOU JOSEPH ET AL) 29 June 1999 (1999-06-29) column 3, line 20 - line 21; figure 1; example 1 -----	1-4,6, 10,12-16
X	EP 0 485 840 A (ROEHM GMBH) 20 May 1992 (1992-05-20) figure 1; example 1 -----	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02328

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4871549	A	03-10-1989	AT 68696 T	15-11-1991
			AU 592581 B2	18-01-1990
			AU 5979186 A	22-01-1987
			CA 1282698 C	09-04-1991
			DE 3682135 D1	28-11-1991
			DK 344586 A	20-01-1987
			EP 0210540 A1	04-02-1987
			IE 59236 B1	26-01-1994
			JP 2058495 C	10-06-1996
			JP 7072130 B	02-08-1995
			JP 62030709 A	09-02-1987
			JP 7196477 A	01-08-1995
US 2002022054	A1	21-02-2002	AU 5064601 A	30-10-2001
			EP 1275373 A1	15-01-2003
			WO 0178681 A1	25-10-2001
EP 0612520	A	31-08-1994	US 5358502 A	25-10-1994
			AT 202927 T	15-07-2001
			AU 660386 B2	22-06-1995
			AU 5640094 A	22-09-1994
			CA 2116288 A1	26-08-1994
			CN 1098286 A	08-02-1995
			DE 69427664 D1	16-08-2001
			DE 69427664 T2	25-10-2001
			DK 612520 T3	17-09-2001
			EP 0612520 A2	31-08-1994
			ES 2157953 T3	01-09-2001
			FI 940866 A	26-08-1994
			GR 3036497 T3	30-11-2001
			JP 2862222 B2	03-03-1999
			JP 7002645 A	06-01-1995
			MX 9401396 A1	31-08-1994
			NO 940642 A	26-08-1994
			NZ 250967 A	27-02-1996
			PT 612520 T	28-12-2001
			US 5609590 A	11-03-1997
			ZA 9401262 A	24-08-1995
WO 0168056	A	20-09-2001	DE 10012555 A1	20-09-2001
			AU 4247001 A	24-09-2001
			WO 0168056 A1	20-09-2001
US 5916595	A	29-06-1999	AU 737962 B2	06-09-2001
			AU 1627599 A	05-07-1999
			CA 2315329 A1	24-06-1999
			EP 1035842 A1	20-09-2000
			JP 2002508311 T	19-03-2002
			WO 9930692 A1	24-06-1999
EP 0485840	A	20-05-1992	DE 9015551 U1	12-03-1992
			AT 119389 T	15-03-1995
			DE 59104870 D1	13-04-1995
			DK 485840 T3	06-06-1995
			EP 0485840 A2	20-05-1992
			ES 2071889 T3	01-07-1995
			US 5422121 A	06-06-1995

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/28 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 871 549 A (UEDA YOSHIO ET AL) 3. Oktober 1989 (1989-10-03) Spalte 2, Zeile 40 -Spalte 3, Zeile 11; Beispiele 1-10; Tabelle 1 ----	1-16
X	US 2002/022054 A1 (SAKO KAZUHIRO ET AL) 21. Februar 2002 (2002-02-21) Absätze '0069!', '0070!'; Abbildung 1; Beispiel 1 ----	1-16
X	EP 0 612 520 A (PFIZER) 31. August 1994 (1994-08-31) Abbildung 18; Beispiel 20 ----- -/-	1-16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Juli 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Loher, F

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 68056 A (MERCK PATENT GMBH ;KRAUS EDGAR (DE); MATTIS JOCHEN (DE); SCHAEFFLE) 20. September 2001 (2001-09-20) Seite 2, Zeile 17 - Zeile 27; Abbildungen 1,3 Seite 5, Zeile 25 - Zeile 34 Seite 7, Zeile 18 - Zeile 31 ----	1-16
X	US 5 916 595 A (CHOU JOSEPH ET AL) 29. Juni 1999 (1999-06-29) Spalte 3, Zeile 20 - Zeile 21; Abbildung 1; Beispiel 1 ----	1-4,6, 10,12-16
X	EP 0 485 840 A (ROEHM GMBH) 20. Mai 1992 (1992-05-20) Abbildung 1; Beispiel 1 -----	1-10

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02328

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4871549	A	03-10-1989	AT 68696 T 15-11-1991
		AU 592581 B2 18-01-1990	
		AU 5979186 A 22-01-1987	
		CA 1282698 C 09-04-1991	
		DE 3682135 D1 28-11-1991	
		DK 344586 A 20-01-1987	
		EP 0210540 A1 04-02-1987	
		IE 59236 B1 26-01-1994	
		JP 2058495 C 10-06-1996	
		JP 7072130 B 02-08-1995	
		JP 62030709 A 09-02-1987	
		JP 7196477 A 01-08-1995	
US 2002022054	A1	21-02-2002	AU 5064601 A 30-10-2001
		EP 1275373 A1 15-01-2003	
		WO 0178681 A1 25-10-2001	
EP 0612520	A	31-08-1994	US 5358502 A 25-10-1994
		AT 202927 T 15-07-2001	
		AU 660386 B2 22-06-1995	
		AU 5640094 A 22-09-1994	
		CA 2116288 A1 26-08-1994	
		CN 1098286 A 08-02-1995	
		DE 69427664 D1 16-08-2001	
		DE 69427664 T2 25-10-2001	
		DK 612520 T3 17-09-2001	
		EP 0612520 A2 31-08-1994	
		ES 2157953 T3 01-09-2001	
		FI 940866 A 26-08-1994	
		GR 3036497 T3 30-11-2001	
		JP 2862222 B2 03-03-1999	
		JP 7002645 A 06-01-1995	
		MX 9401396 A1 31-08-1994	
		NO 940642 A 26-08-1994	
		NZ 250967 A 27-02-1996	
		PT 612520 T 28-12-2001	
		US 5609590 A 11-03-1997	
		ZA 9401262 A 24-08-1995	
WO 0168056	A	20-09-2001	DE 10012555 A1 20-09-2001
		AU 4247001 A 24-09-2001	
		WO 0168056 A1 20-09-2001	
US 5916595	A	29-06-1999	AU 737962 B2 06-09-2001
		AU 1627599 A 05-07-1999	
		CA 2315329 A1 24-06-1999	
		EP 1035842 A1 20-09-2000	
		JP 2002508311 T 19-03-2002	
		WO 9930692 A1 24-06-1999	
EP 0485840	A	20-05-1992	DE 9015551 U1 12-03-1992
		AT 119389 T 15-03-1995	
		DE 59104870 D1 13-04-1995	
		DK 485840 T3 06-06-1995	
		EP 0485840 A2 20-05-1992	
		ES 2071889 T3 01-07-1995	
		US 5422121 A 06-06-1995	